

PCT/KR 03/00593#2
25.03.2003

REC'D 15 APR 2003
WIPO PCT

Rec'd PCT/PTO 24 SEP 2004



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0016029
Application Number

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

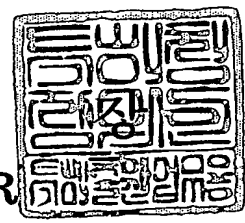
출원 년 월 일 : 2002년 03월 25일
Date of Application
MAR 25, 2002

출원인 : 주식회사 바이오시너젠
Applicant(s)
BioSynergen, Inc.



2003 년 03 월 25 일

특 허 청
COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】

특허출원서

【권리구분】

특허

【수신처】

특허청장

【제출일자】

2002.03.25

【발명의 명칭】

라이소포스파티딜콜린 또는 그 유사체를 포함하는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료용 조성물

【발명의 영문명칭】

COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME COMPRISING LYSOPHOSPHATIDYLCHOLINE OR ITS DERIVATIVES

【출원인】

【명칭】

주식회사 바이오시너젠

【출원인코드】

1-2000-030433-5

【대리인】

【성명】

김윤배

【대리인코드】

9-1998-000024-4

【포괄위임등록번호】

2002-018468-8

【대리인】

【성명】

이범일

【대리인코드】

9-1998-000310-6

【포괄위임등록번호】

2002-018469-5

【대리인】

【성명】

이세진

【대리인코드】

9-1998-000312-9

【포괄위임등록번호】

2002-018470-8

【대리인】

【성명】

조영신

【대리인코드】

9-1999-000332-8

【포괄위임등록번호】

2002-018471-5

【발명자】

【성명의 국문표기】

김영희

【성명의 영문표기】

KIM, Yung Hi

【주민등록번호】

361004-2670414

【우편번호】

200-959

【주소】

강원도 춘천시 후평1동 845번지 현대1차아파트 103동 404호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

서홍원

【성명의 영문표기】

SUH, Hong Won

【주민등록번호】

570304-1067011

【우편번호】

200-963

【주소】

강원도 춘천시 후평3동 동아아파트 101동 205호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

송동근

【성명의 영문표기】

SONG, Dong Keun

【주민등록번호】

561029-1670415

【우편번호】

200-163

【주소】

강원도 춘천시 후평3동 동아아파트 101동 403호

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

허성오

【성명의 영문표기】

HUH, Sung Oh

【주민등록번호】

610801-1030615

【우편번호】

200-180

【주소】

강원도 춘천시 석사동 석사대우아파트 108동 101호

【국적】

KR

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대
리인 김윤

배

(인) 대리인

이범일 (인) 대리인

이세진 (인) 대리인

조영신 (인)

【수수료】

【기본출원료】

16 면 29,000 원

【가산출원료】

0 면 0 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

1020020016029

출력 일자: 2003/4/3

【심사청구료】

0 항 0 원

【합계】

29,000 원

【감면사유】

소기업 (70%감면)

【감면후 수수료】

8,700 원

【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 소기업임을 증명하는 서류[
사업자등록증, 벤처기업확인서, 임대차 계약서, 원천징수이
행상황신고서]_4통(이하에 명기한 제출서류에 첨 부된 것을
원용) [서류명]전자문서 첨부서류 제출서
[출원번호]10-2002-0001508

【요약서】**【요약】**

본 발명은 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료 효과가 우수한 약제학적 조성물에 관한 것으로, 유효성분으로서 라이소포스파티딜콜린 및 그 유사체를 포함하는 것을 특징으로 한다.

【대표도】

도 1

【색인어】

급성 호흡곤란 증후군, 다발성 장기부전, 라이소포스파티딜콜린

【명세서】

【발명의 명칭】

라이소포스파티딜콜린 또는 그 유사체를 포함하는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료용 조성물{COMPOSITION FOR PREVENTING AND TREATING ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME COMPRISING LYSOPHOSPHATIDYLCHOLINE OR ITS DERIVATIVES}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 LPS 유발 ALI모델의 ICR 마우스들 (실험군, 대조군 및 Sham군)의 폐조직에서 미엘로퍼옥시다제 활성의 측정치를 나타내는 그래프이다.

도 2은 LPS 유발 내독소혈증 쇼크 모델의 ICR 마우스들 (실험군, 대조군 및 Sham군)의 폐조직에서 미엘로퍼옥시다제 활성의 측정치를 나타내는 그래프이다.

도 3는 CLP모델의 ICR 마우스들 (실험군, 대조군 및 Sham군)의 폐조직에서 미엘로퍼옥시다제 활성의 측정치를 나타내는 그래프이다.

도 4는 CLP모델의 ICR 마우스들 (실험군, 대조군 및 Sham군)의 혈액에서 알라닌 아미노트랜스퍼라제 수준의 측정치를 나타내는 그래프이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

- <5> 본 발명은 라이소포스파티딜콜린(lysophosphatidylcholine) 또는 그 유사체를 포함하는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.
- <6> 여러 연구자들의 연구 결과에 따르면, 감염, 급성 호흡곤란 증후군, 다발성 장기부전은 서로 연관되어 있다 (대한의사협회지 제45권 제2호, p198~205, 고 영관, "다발성 장기부전" 참조).
- <7> 급성 호흡곤란 증후군 (acute respiratory distress syndrome; ARDS)이란 폐포 모세혈관 장벽의 투과성이 증가되어 발생하는 폐부종에 의한 급성 저산소혈증성 호흡부전으로서 급성 폐손상 (acute lung injury; ALI)의 가장 심한 경우이다. 환자를 ARDS의 위험으로 내몰 수 있는 임상학적 상황은 외상, 출혈 또는 폐혈증으로 다양하며, 이들에 의한 전신적인 염증 반응이 조절되지 못하고 지나치게 표현되어 발생한 결과이다. 저산소증의 치료, 기관내 삽관, 기계적 환기 (mechanical ventilation)등의 치료가 이루어지고 있지만 ARDS로 인한 사망률은 50~70%에 이른다. 순환하는 염증 세포, 특히 호중구 (neutrophils)가 급성 폐 손상의 개시와 진행 (폐부종, 염증반응등)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 몇몇 학자들은 ARDS 환자들에서 호중구가 폐내에 광범위하게 축적됨을 입증하였다. 이 호중구들은 일단 활성화되면 기질 금속단백분해효소를 비롯한

단백질 분해효소와 폐손상의 다른 매개체를 방출한다. 따라서 폐에서 호중구의 축적을 억제하면 급성 폐손상에 의한 급성 호흡곤란 증후군을 치료할 수 있을 것이다.

<8> 다발성 장기부전 (multiple organ dysfunction syndrome; MODS)은 그람음성균의 내독소(endotoxin)에 대해 과도하게 전신적 반응함으로써 발생하는 패혈성 쇼크 등의 합병증으로 초래되는 질환이다. MODS의 예로서는 간경변증, 극중 감염, 급성 신부전, 폐부전, 소화관 출혈 등을 들 수 있다. 항균제와 스테로이드 제제가 사용되고 있으나 그 효과가 미미한 실정이다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<9> 따라서, 본 발명의 목적은 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료 효과가 우수한 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.

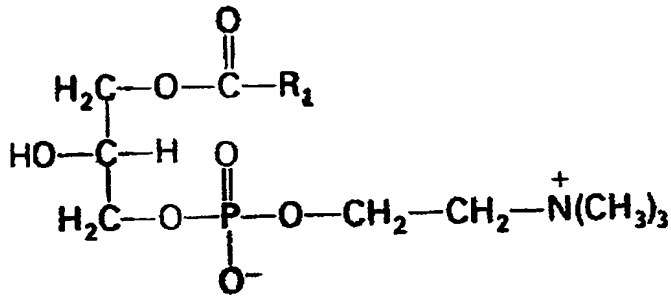
【발명의 구성 및 작용】

<10> 상기 목적에 따라, 본 발명에서는 유효성분으로서 라이소포스파티딜콜린 또는 그 유도체를 포함하는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

<11> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

<12> 본 발명에서 유효성분으로 사용되는 라이소포스파티딜콜린은 하기 화학식 1로 표시된다:

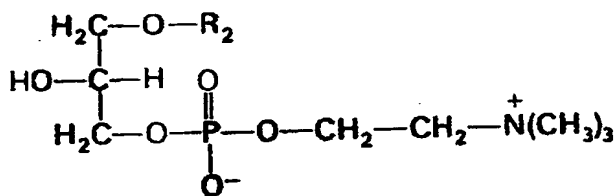
<13> 【화학식 1】



<14> 상기 식에서, R_1 은 C_{4-30} 의 알킬이거나 하나 또는 그 이상의 이중결합을 지닌 C_{4-30} 의 알케닐이다. 바람직한 라이소포스파티딜콜린은 $\text{L}-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 스테아로일 ($\text{L}-\alpha$ -Lysophosphatidylcholine, Stearoyl; Lysolecithin, stearoyl); $\text{L}-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 팔미토일 ($\text{L}-\alpha$ -Lysophosphatidylcholine, Palmitoyl; Lysolecithin, palmitoyl); $\text{DL}-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 팔미토일 ($\text{DL}-\alpha$ -Lysophosphatidylcholine, Palmitoyl); 및 $\text{L}-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 올레오일 ($\text{L}-\alpha$ -Lysophosphatidylcholine, Oleoyl; Lysolecithin, oleoyl)이다.

<15> 또한, 본 발명에서 유효성분은 라이소포스파티딜콜린의 유사체일 수 있고, 바람직하게는 하기 화학식 2의 라이소포스파티딜콜린의 에테르 유사체일 수 있다:

<16> 【화학식 2】



<17> 상기 식에서 R_2 는 C_{4-30} 의 알킬이거나 하나 또는 그 이상의 이중결합을 지닌 C_{4-30} 의 알케닐이다. 더 바람직하게는 $\text{L}-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, γ -O-알크-1-에닐 ($\text{L}-\alpha$

-Lysophosphatidylcholine, γ -O-Alk-1-Enyl; Lysophosphatidylcholine); L- α -라이소포스파티딜콜린, γ -O-알킬 (L- α -Lysophosphatidylcholine, γ -O-Alkyl; Lyso-platelet activating factor); DL- α -라이소포스파티딜콜린, γ -O-헥사데실 (DL- α -Lysophosphatidylcholine, γ -O-Hexadecyl; rac-Lyso-platelet activating factor); 및 L- α -라이소포스파티딜콜린, γ -O-헥사데실 (L- α -Lysophosphatidylcholine, γ -O-Hexadecyl; Lyso-platelet activating factor; Lyso-PAF-C₁₆)이다.

<18> 라이소포스파티딜콜린 및 그 유사체는 상업적으로 용이하게 입수할 수 있다. 또한, 라이소포스파티딜콜린 및 그 유사체는 동물로부터 단리할 수 있고, 당업계에 잘 알려진 합성 방법으로 제조될 수도 있다.

<19> 라이소포스파티딜콜린 및 그 유사체는 포유동물의 체내에 내재성 물질이므로 안전성은 입증된 것과 다름없다.

<20> 본 발명의 약제학적 조성물은 다양한 비경구 또는 경구 투여 형태로 제형화 할 수 있다. 비경구 투여용 제형의 대표적인 것은 주사용 제형으로 등장성 수용액 또는 현탁액이 바람직하다. 또한, 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 캡셀제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예 : 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활탁제(예 : 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는

흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다. 상기 제형은 통상적인 혼합, 압입화 또는 코팅 방법에 의해 제조될 수 있다.

<21> 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있다.

<22> 본 발명의 조성물의 유효성분으로서 라이소포스파티딜콜린 및 그 유사체는 인간을 포함하는 포유동물에 대해 하루에 0.01 내지 100 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 비경구 또는 경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

<23> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<24> 실시예

<25> 본 발명의 조성물의 유효성분인 라이소포스파티딜콜린이 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료에 우수한 효과를 발휘함을 확인하기 위하여 LPS 유발 ALI 모델 시험, 내독소혈증 쇼크 (endotoxemia shock) 모델 및 CLP 모델 시험을 행하였다.

<26> 참고예 1: 폐조직에서 미엘로퍼옥시다제 활성의 측정

<27> 폐조직에서 호중구의 지표인 미엘로퍼옥시다제 (myeloperoxidase; MPO) 활성은 Goldblum et al (J. Appl. physiol. 59: 1978, 1985.)와 Parey et al (J. Immunol. 160:1007, 1998)의 방법에 따라 측정한다. 마우스를 희생하여 폐조직을 취한 후, 그 조직을 포타슘 포스페이트(potassium phosphate) 완충액에 첨가하고 균질화(homogenize)한 후, 원심분리하여 펠렛(pellets)을 얻는다. 이 펠렛을 0.5% 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드 (hexadecyltrimethylammonium bromide; HTAB) 함유한 포타슘 포스페이트 완충액에 첨가하고 초음파처리하여 60℃에서 120 분간 반응시킨 후, 원심분리한 다음, 그 상층액(0.02 ml)에 0.167mg/ml의 o-디아니시딘 디하이드로클로라이드(o-dianisidine dihydrochloride)와 0.0005% 과산화수소수를 함유한 포타슘 포스페이트 완충액(0.18 ml)을 첨가하고 460nm 파장에서 흡광도를 측정한다.

<28> 실시에 1: 리포폴리사카라이드(LPS) 유발 급성 폐손상(ALI) 모델 시험

<29> 리포폴리사카라이드(LPS)를 마우스 기관지내(intratracheal)에 투여하여 직접적인 급성 폐손상(ALI)을 유발하였다.

<30> 35 마리의 ICR 마우스(체중 25 ~ 30 g; MJ Ltd)를 펜토바비톨로 마취시킨 후, 피부를 1cm 길이로 절개하여 기관지를 노출시킨 후, 7 마리씩 5개의 군 (Sham군, 실험군-1, 실험군-2, 실험군-3 및 대조군)으로 나누어, Sham군의 ICR 마우스들은 PBS (50 μ l)를 기관지에 투여한 후 봉합하였고, 실험군들 및 대조군의 ICR 마우스들에는 LPS (6 μ g/50 μ l PBS)를 기관지에 직접 투여한 후 봉합하였다. 그리고 나서, 실험군-1, 실험군-2 및 실험군-3의 ICR 마우스들에는 수술 2 및 14시간 후에 각각 1 회씩 지방산이 없는 1%

BSA(bovine serum albumin) 용액에 녹인 $L\text{-}\alpha$ -라이소포스파티딜콜린 스테아로일 (Sigma) 을 각각 5, 10, 20 mg/kg의 양으로 피하주사로 투여하였고, 대조군의 ICR 마우스들에는 라이소포스파티딜콜린 대신 동량의 지방산이 없는 1% BSA 용액을 동일한 방식으로 투여 하였다.

<31> 수술 24시간 후에 각 군의 ICR 마우스들의 폐조직에서 호중구의 지표인 미엘로퍼옥시다제(MPO) 활성을 참고예 1에 기재된 바와 같이 측정하여, 그 평균값을 도 1에 나타내었다.

<32> 도 1에 도시된 바와 같이, LPS를 기관지내에 투여하였을 때, MPO 활성이 유의하게 증가하였다 ($p<0.001$). 실험군들(라이소포스파티딜콜린 투여군)의 ICR 마우스들은 대조군의 마우스들에 비하여 MPO 활성이 농도 의존적으로 억제되었으며, 20 mg/kg 투여량(실험군-3)일때 가장 탁월한 효과를 보였다($p<0.01$).

<33> 실시예 2: 리포폴리사카라이드(LPS) 유발 내독소혈증 쇼크 모델 시험

<34> 리포폴리사카라이드(LPS)를 마우스 복강에 투여하여 내독소혈증 쇼크에 의한 간접적인 ALI를 유발하였다.

<35> 35 마리의 ICR 마우스(체중 25 ~ 30 g; MJ Ltd) 7 마리씩 5개의 군 (Sham군, 실험군-1, 실험군-2, 실험군-3 및 대조군)으로 나누어, Sham군의 ICR 마우스들은 복강에 PBS(0.5 ml/100g 체중)를 투여하고, 실험군 및 대조군의 ICR 마우스들에는 복강에 LPS (1mg/kg)를 투여하였다. 그리고 나서, 실험군-1, 실험군-2 및 실험군-

3의 ICR 마우스들에는 LPS 투여 2 및 14시간 후에, 각각 1회씩 지방산이 없는 1% BSA(bovine serum albumin) 용액에 녹인 L- α -라이소포스파티딜콜린 스테아로일 (Sigma) 을 각각 5, 10, 20mg/kg의 양으로 피하주사로 투여하였고, 대조군의 ICR 마우스들에는 라이소포스파티딜콜린 대신 동량의 지방산이 없는 1% BSA 용액을 동일한 방식으로 투여 하였다.

<36> LPS 투여 24시간 후에 각 군의 ICR 마우스들의 폐조직에서 호중구의 지표인 MPO 활성을 참고예 1에 기재된 바와 같이 측정하여, 그 평균값을 도 2에 나타내었다.

<37> 도 2에 도시된 바와 같이, LPS를 복강에 투여하였을 때 MPO 활성이 유의하게 증가하였다 ($p<0.01$). 실험군들(라이소포스파티딜콜린 투여군)의 ICR 마우스들은 대조군의 마우스들에 비하여 MPO 활성이 농도 의존적으로 억제되었으며, 20mg/kg 투여양일때(실험군-3) 가장 뛰어난 효과를 보였다 ($p<0.01$).

<38> 실시에 3: 맹장 결찰 및 천공 (Cecal Ligation and Puncture; CLP) 모델 시험

<39> CLP 모델 (인위적으로 맹장을 결찰 및 천공하여서 복막염을 유발하여 패혈성 쇼크를 일으켜 놓은 동물)을 이용하여 패혈성 쇼크에 의한 간접적인 급성 폐손상(ALI)을 유발하였다. 패혈성 쇼크는 그 합병증으로 다발성 장기부전을 초래하는데, 그 대표적인 장기로서 폐, 간, 신장들이 손상을 받는다.

<40> (1) 급성 호흡곤란 증후군에 대한 라이소포스파티딜의 효과

<41> 30 마리의 ICR 마우스 (체중 25 ~ 30 g; MJ Ltd.)를 펜토바비탈로 마취시킨 후, 복부 오른쪽 부위를 1cm 길이로 절개하고 맹장을 노출시킨 다음, 10 마리의 ICR 마우스는

다시 봉합하고 (Sham 군), 나머지 20 마리의 ICR 마우스들은 회맹부 관 (ileocecal valve) 아래 부위를 결찰한 후 맹장에 21 게이지 바늘로 6개의 구멍을 내고, 복부를 다시 봉합하여 패혈성 쇼크를 유발하였다. 봉합한 지 2 및 14 시간 후에 각각 1회씩, 10 마리의 ICR 마우스에게는 지방산이 없는 1% BSA 용액에 녹인 $L-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 스테아로일 (Sigma)을 10mg/kg의 양으로 피하주사로 투여하고 (실험군), 10 마리의 ICR 마우스에게는 지방산이 없는 1% BSA 용액 만을 투여하였다 (대조군).

<42> 수술 직후 그리고 4, 8, 16 시간에 각 군의 ICR 마우스의 폐조직에서 호중구의 지표인 MPO 활성을 참고예 1에 기재된 바와 같이 측정하여, 도 3에 나타내었다.

<43> 도 3에 나타난 바와 같이, CLP 수술후 4시간부터 MPO 활성은 현저하게 증가하며 16 시간까지 유지는데, 대조군에 비하여 실험군의 ICR 마우스들에서는 CLP 수술에 의해 증가한 MPO 활성이 현저하게 억제되었다.

<44> (2) 다발성 장기부전에 대한 라이소포스파티딜콜린의 효과

<45> 한편, 다발성 장기부전의 하나로서 간 손상에 대한 본 발명의 라이소포스파티딜콜린의 효과를 알아보기 위해, CLP 수술 16시간 후에 각 군의 마우스로부터 혈액을 채취하여 간독성의 지표인 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (alanine aminotransferase; ALT)의 수준을 Reitman-Frankel법에 따라 측정하여, 그 값을 도 4에 나타내었다. 대조군에 비하여 실험군의 ICR 마우스들에서는 CLP 수술에 의해 증가된 ALT 수준이 현저하게 억제되었다.

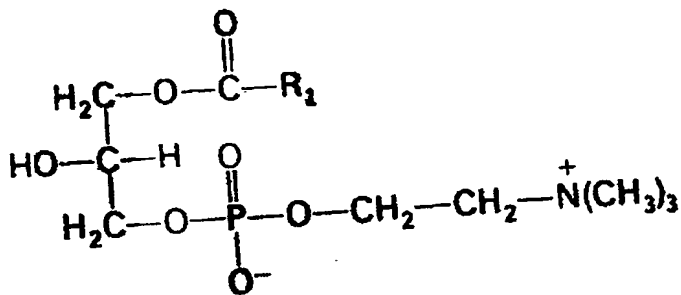
【발명의 효과】

<46> 라이소포스파티딜콜린 및 그 유사체는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료 효과가 우수하여, 이들 질환으로 인한 사망률을 현저히 저하시킨다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

유효성분으로서 하기 화학식 1로 표시되는 라이소포스파티딜콜린 및 그것의 유사체를 포함하는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료용 조성물:

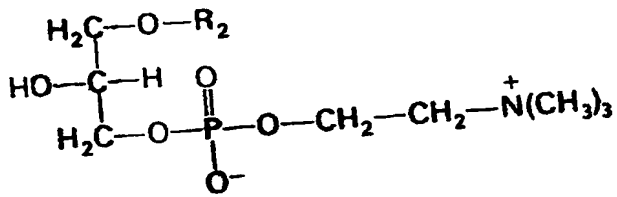
화학식 1

상기 식에서, R₁은 C₄-30의 알킬이거나 하나 또는 그 이상의 이중결합을 지닌 C₄-30의 알케닐이다.

【청구항 2】

제 1항에 있어서, 상기 유사체는 하기 화학식 2로 표시되는 라이소포스파티딜콜린의 에테르 유사체인 것을 특징으로 하는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료용 조성물:

화학식 2



상기 식에서, R_2 는 C_{4-30} 의 알킬이거나 하나 또는 그 이상의 이중결합을 지닌 C_{4-30} 의 알케닐이다.

【청구항 3】

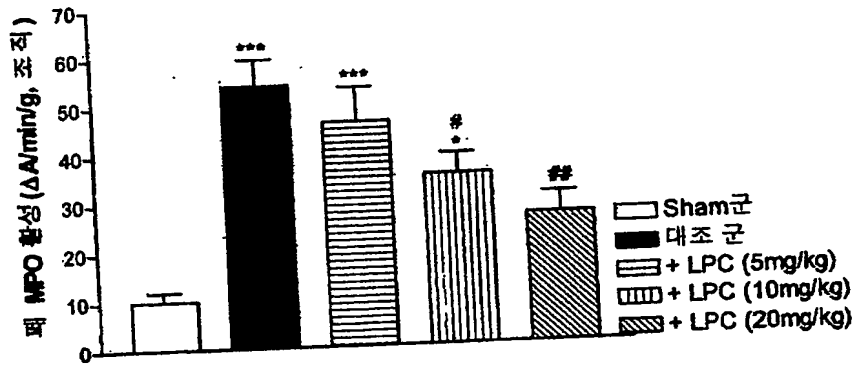
제 2항에 있어서, 상기 라이소포스파티딜콜린의 에테르 유사체는 $\text{L}^-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, γ -O-알크-1-에닐; $\text{L}^-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, γ -O-알킬; $\text{DL}^-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, γ -O-헥사데실; 및 $\text{L}^-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, γ -O-헥사데실으로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료용 조성물.

【청구항 4】

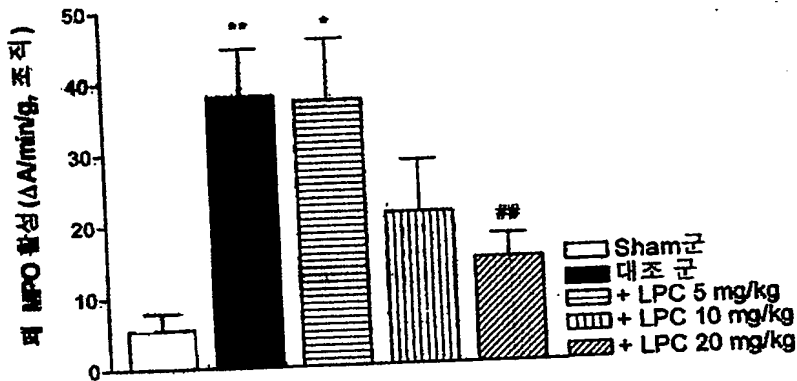
제 1항에 있어서, 상기 라이소포스파티딜콜린은 $\text{L}^-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 스테아로일; $\text{L}^-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 팔미토일; $\text{DL}^-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 팔미토일; 및 $\text{L}^-\alpha$ -라이소포스파티딜콜린, 올레오일로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 급성 호흡곤란 증후군 및 다발성 장기부전의 예방 및 치료용 조성물.

【도면】

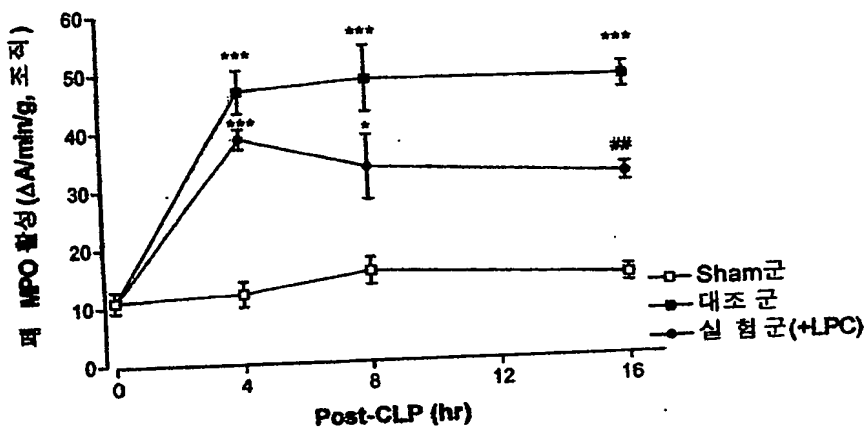
【도 1】



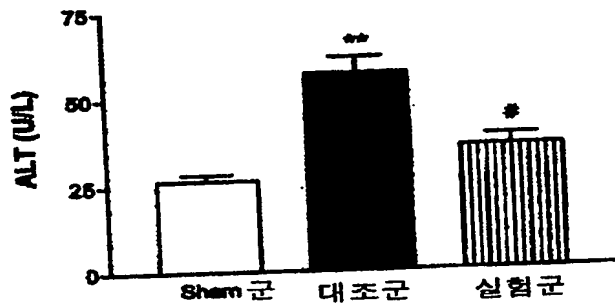
【도 2】



【도 3】



【도 4】



BEST AVAILABLE COPY